

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1935

N°

THÈSE 836

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Médecine)

PAR

FORMA Marcell

Né le 14 Mars 1909, à Lodz (Pologne)

**Contribution à l'étude
de l'aspergillose pulmonaire primitive
chez l'homme**

Président de Thèse : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1935

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1935

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Médecine)

PAR

FORMA Marcelli

Né le 14 Mars 1909, à Lodz (Pologne)

Contribution à l'étude de l'aspergillose pulmonaire primitive chez l'homme

Président de Thèse : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1935

I. — PROFESSEURS

Anatomie	
Physiologie	
Physique médicale	
Chimie médicale	
Bactériologie	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie médicale et générale	
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Clinique médicale	}
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	}
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	}
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Professeurs sans chaire	}

MM.
ROUVIERE.
Léon BINET.
STROHL.
DESGREZ.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOIN.
CHEVASSU.
ROUSSY
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-LAVASTINE
FIESSINGER.
Maurice VILLARET.
LOEPER.
CARNOT.
CLERC.
Marcel LABBE.
LEREBoullet.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
MARION.
BRINDEAU.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
SERGEANT.
BEZANÇON.
MATHIEU.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
VERNE.
MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri).Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) ..Pathologie médicale.
 BOULINPathologie médicale.
 BULLIARDHistologie.
 CATHALAPathologie médicale.
 CHEVALLIER ...Pathologie médicale.
 DOGNONPhysique.
 FEYUrologie.
 GALLIARDParasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYETPhysiologie.
 GIROUDHistologie.
 HAGUENAUPathologie médicale.
 HALPHENOto-rhino-laryngologie.
 HAZARDPharmacologie.
 HUGUENINAnatomie pathologique
 JOANNONHygiène.
 LABBE (Henri) ..Chimie biologique.
 LACOMMEObstétrique.
 LANTUEJOUL ...Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy)..Pathologie médicale
 LEMAIREPathologie expérimentale.
 LEVEUFPathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVYPharmacologie.
 LEVY-VALENSI .Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAUPathologie médicale.
 MOULONGUET ..Pathologie chirurgicale.
 MOUQUINPathologie médicale.
 OBERLINGAnatomie pathologique.
 PETITDUTAILLISPathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE ...Médecine Légale
 PORTESObstétrique.
 RICHTPhysiologie.
 SANNIEChimie biologique.
 SENEQUEPathologie chirurgicale.
 TROISIERPathologie expérimentale.
 TURPINPathologie médicale.
 VIGNESObstétrique.
 WILMOTHPathologie chirurgicale.
 BEZANÇON (J.) Hydrologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale.
 BUSQUETPharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.Physiologie.

MM.

LEROUXAnatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIREParasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE.			
RY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

*En témoignage de mon profond
amour filial et de mon infinie recon-
naissance pour son dévouement et les
sacrifices qu'il a fait pour moi.*

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur BEZANÇON

Commandeur de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur de la Clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris.

*Hommage de notre respectueuse
gratitude pour le grand honneur qu'il
nous fait en acceptant la Présidence
de cette Thèse.*

A Monsieur le Docteur P. NICAUD

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chef des Travaux d'Anatomie pathologique
à l'Hôpital Lariboisière
Chevalier de la Légion d'honneur

*qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse. Hommage de notre profonde
reconnaissance pour l'intérêt et la
bienveillance qu'il nous a toujours
prodigués.*

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris :

M. le Professeur RATHERY
M. le Docteur MATHIEU
M. le Professeur LEMIERRE
M. le Docteur WEILL-HALLÉ
M. le Professeur GUILLAIN
M. le Professeur BRINDEAU
M. le Docteur MILIAN
M. le Professeur LEMAITRE
M. le Docteur NICAUD
M. le Docteur GOUVERNEUR

A mes Maîtres des Hôpitaux de Rouen

M. le Docteur LECAPLAIN
M. le Docteur DEVÉ

INTRODUCTION

Dans ce travail nous nous sommes surtout attachés à étudier dans des publications récentes les notions nouvelles concernant l'anatomie pathologique et l'expérimentation, les relations de l'*Aspergillus Fumigatus* et du bacille de Koch, et les méthodes modernes de diagnostic et de traitement.

Nous remercions vivement M. Nicaud, qui nous a permis d'étudier dans son laboratoire à l'hôpital Lariboisière les pièces anatomo-pathologiques concernant l'aspergillose pulmonaire primitive, et les réactions biologiques qui facilitent son diagnostic.

HISTORIQUE

Les premiers auteurs, parmi lesquelles il faut citer : Schluyter (1847) puis Virchow (1851), Friedreich (1856) Dusch et Pagenstecher (1857), Cohnheim (1865), Fürbringer (1876), Weichselbaum (1878), Lichtheim (1882), Osler et Popoff (1887) ont bien vu et décrit l'*Aspergillus Fumigatus* dans les lésions pulmonaires qu'ils ont rencontrées ; mais l'aspergillose est dans ces cas une infection secondaire, greffée sur une lésion pulmonaire préexistante.

En 1890 Dieulafoy, Chantemesse et Widal ont publié un cas de « pseudo-tuberculose mycosique ». L'agent pathogène de cette pseudo-tuberculose était l'*Aspergillus*.

Puis parurent les travaux de Potain et surtout de Renon (1893). A partir de cette époque toute une série d'auteurs soit à l'étranger : Coppen-Jones (1893), Kohn (1893), Arkle et Hinds (1896), Podack (1895), Saxer (1900), Raether (1912) ; soit en France : Gaucher et Sergent (1894), Lucet (1897), Bodin et Gautier ont décrit l'aspergillose pulmonaire au point de vue clinique et parasitologique.

Les travaux récents de Macaigne et Nicaud ont repris l'étude de l'aspergillose pulmonaire primitive. Ces auteurs ont décrit avec précision les lésions de l'aspergillose primitive en se basant sur des documents histopathologiques incontestables. Ils ont fait de plus une étude complète des réactions biologiques de la maladie.

ETUDE MYCOLOGIQUE

L'*Aspergillus* est un champignon de l'ordre des Ascomycètes, de la famille des Perisporiacées (moisissures). Le parasite est constitué à l'état adulte par un mycelium rampant, formant un réseau plus ou moins riche émettant des rameaux fructifères. Les têtes sporifères ne sont qu'une partie de mycélium dressé et renflé en massue. Ce renflement porte sur sa moitié supérieure seulement les basides elliptiques en forme de quilles placées côte à côte en éventail. Les basides émettent par leur extrémité une chaînette de conidies ; ces chaînettes complètent ainsi un large panache en éventail qui couronne la tête fructifère. Les colonnes de spores sont souvent détachées du réceptacle et mises en liberté ; les basides peuvent être disloqués.

Les spores sont très résistantes, on a vu des spores après quatre ans conserver intégralement leur vitalité.

On connaît différentes espèces d'*Aspergillus*. Parmi les *Aspergillus* pathogènes il faut citer : l'*Aspergillus Glaucus*, l'*Aspergillus Malignus* et surtout l'*Aspergillus Fumigatus*, qui à lui seul provoque tous les cas d'aspergillose pulmonaire.

CULTURES

L'*Aspergillus Fumigatus* se développe dans tous les

milieux de cultures acides et alcalins, dans les premiers cependant la formation de colonies est plus précoce. Il pousse bien entre 20° et 37°. Cette dernière est la température optima. Les parasites qui peuvent supporter plus de 37° seraient très pathogènes. (Bergmann et Henschen.)

Le milieu de choix pour l'isolement et la culture est le liquide de Raulin, parce que les formes d'individualisation se manifestent plus amplement et la culture est plus précoce.

L'*Aspergillus* ne fait pas fermenter les milieux sucrés. Il liquefié la gélatine. Sur ces divers milieux surtout sur milieu glucosé et maltosé de Sabouraud, les colonies sont constituées par une masse arrondie, bleu-verdâtre au centre, entourée d'un halo blanc, qui disparaît après deux ou trois jours, et la colonie est alors constituée par une masse arrondie, verte ou presque noire, à surface irrégulière, sèche, pulvérulente au centre et filamenteuse à la périphérie. Sur liquide de Raulin les conidiospores apparaissent dans les premières heures, sur les autres milieux après trois jours.

On peut également ensemençer les crachats dans le milieu de Bazin glycérimé et glucosé d'un emploi com-mode en clinique.

HABITAT

L'*Aspergillus Fumigatus* est très répandu à l'état saprophytique dans la nature, surtout à la surface des graines de vesce, de millet, maïs, sur les fourrages secs, feuilles mortes, et même dans les couches superficielles de la terre.

D'après Lucet les étés chauds sont très favorables à la pullulation du champignon.

On a rapporté quelques faits, dans lesquelles on a identifié l'*Aspergillus* dans le mucus et la salive de sujets sains. On a signalé la possibilité de pullulation dans les habitations humides (Bergmann et Henschen).

POUVOIR PATHOGENE

Une toxine a été signalé par Ceni et Besta. Bodin et Gautier (1906) ont préparé des extraits alcooliques et éthérés. Cette substance aurait des affinités neurotropes et a provoqué des effets très intenses chez le chien, le lapin, les rats, souris et cobayes tandis que les pigeons sont restés refractaires. (Injections en raison de 5 à 6 cc. de liquide d'une culture de 15 jours pour un kg d'animal.)

Bodin et Gautier ont remarqué dans ces expériences d'abord du tremblement, puis, après une vingtaine de minutes, un véritable accès tétanique avec phase tonique et cloniques, trismus, etc., puis un coma mortel durant 4 à 6 heures. L'absence de lésions à l'autopsie des animaux a permis de considérer que l'*Aspergillus* était capable de sécréter une toxine. Le parasite paraît posséder dans ces sécrétions un pouvoir diastatique. La formation de ce poison dans les cultures exige la réunion à ces milieux d'un aliment azoté, du type des peptones et d'un hydrate de carbone. Il faut en outre que le milieu de culture soit neutre ou alcalin.

La chaleur ne paraît détruire la substance qu'après un contact prolongé de 30 à 120 minutes. Ce poison, comme les diastases, ne peut être précipité par l'alcool ni par le phosphate de chaux.

Mais en dehors de ce pouvoir toxique il faut faire une large part aux actions mécaniques exercées sur les tissus par l'expansion de l'*Aspergillus*. L'oxygène est nécessaire d'autre part à la fructification, on peut d'ailleurs voir le parasite pénétrer par effraction dans les bronches pour parvenir dans un milieu plus oxygéné et, arrivé dans la cavité bronchique donner les filaments fructifères qui vont s'épanouir.

Cependant les conditions très différentes du régime hygrométrique des voies respiratoires supérieures ont une influence marquée sur la germination de spores. Lesage a, en effet, démontré dans une série d'expériences que les spores fixées sur la paroi interne de la trachée ou des bronches germent moins rapidement que dans l'air saturé de vapeur d'eau à la même température; et peuvent même ne pas germer dans quelques cas, parce que le régime hygrométrique des voies respiratoires est défavorable à cette germination ou peut le devenir. L'air qui circule n'est jamais complètement saturé de vapeur d'eau à sa température dans tout l'arbre respiratoire.

ETIOLOGIE

C'est un fait classique que les gaveurs de pigeons, les peigneurs de cheveux, bref tous les sujets qui manient continuellement les graines sont plus exposés que les autres à s'infecter par l'*Aspergillus*. Mais ce n'est pas toujours le cas. Et en fait les observations nouvelles prouvent qu'il existe des cas où les conditions étiologiques restent très obscures (observations de Macaigne et Nicaud, Bergman et Henschen, etc.).

Les différents appareils peuvent être infectés chez l'homme : l'oreille (otomycose), l'œil, les reins, le foie, la peau, mais l'*Aspergillus* semble avoir une affinité spéciale pour les voies respiratoires supérieures, et surtout pour les poumons.

FRÉQUENCE

Bien que le diagnostic de l'aspergillose soit bactériologiquement facile (recherche microscopique de l'*Aspergillus* dans les crachats, cultures, etc.) ; l'aspergillose primitive du poumon reste une affection très rare. L'association de l'aspergillose et de tuberculose est relativement fréquente.

ASPECT CLINIQUE

Dans une première forme, la plus souvent observée on a décrit comme début de signes banaux : toux sèche et quinteuse, expectoration muqueuse et progressivement muco-purulente, symptômes de bronchite banale. Quelquefois survient une hémoptysie plus ou moins abondante.

A la période d'état, le malade perd ses forces, il maigrit, perd son appétit, présente une température oscillante autour de 38° - $38^{\circ}5$. Les signes physiques n'ont rien de caractéristique. Ce sont tous les signes de condensation (submatité, diminution du murmure vésiculaire, inspiration rude et expiration prolongée). Il peut y avoir rarement de la pleurésie sèche ou à épanchement. Exceptionnellement on peut constater quelques signes humides. Quand à la localisation des lésions elle est très variable.

C'est l'évolution qui est caractéristique de la maladie. Elle est, en effet, extrêmement lente (50 ans dans l'observation I de Macaigne et Nicaud, 35 ans dans l'observation II, 25 ans dans l'observation de Grandsire); elle se fait par poussées successives très souvent accompagnées d'hémoptysies, séparées par des périodes d'accalmie, pendant lesquelles le malade reprend ses forces, et son appétit. Ainsi voit-on les aspergillaires vaquer à leurs occupations pendant presque toute la durée de leur

maladie. La persistance d'un bon état général, l'absence d'amaigrissement sont les caractères cliniques importants de l'aspergillose primitive.

La régression de la maladie peut être observée. L'expectoration diminue et la guérison survient le plus souvent par sclérose.

En dehors de cette forme décrite on cite une forme bronchitique : on se croit en présence d'une bronchite banale avec toux incessante, expectoration abondante, râles ronflants et sibilants. La dyspnée est très marquée et peut prendre la forme de crise d'asthme nocturne. Parfois on constate des symptômes de dilatation des bronches. La bronchite peut revêtir le caractère d'une bronchite pseudo-membraneuse ; les malades rejettent alors des fausses membranes formées de mycélium. Cette forme est assez tenace. (Devillers et Renon.)

Il existe encore une forme très rare d'aspergillose aiguë. (Cas rapporté par Baccarani; forme pseudo-typhique à évolution rapide et issue fatale.)

Ainsi comme les travaux de Nicaud l'ont montré, les signes cliniques de l'aspergillose primitive n'ont rien de caractéristique.

Les signes cliniques présentant la plus grande valeur sont: les hémoptysies rebelles, et la longue durée de l'évolution avec conservation d'un bon état général.

DIAGNOSTIC

En raison de la grande fréquence des formes associées aspergillo-tuberculeuses, le diagnostic d'aspergillose primitive ne peut être porté qu'après la recherche répétée et minutieuse de bacille de Koch.

Après la découverte du mycélium et des spores à l'examen microscopique des crachats, et après la différenciation exacte du champignon, il sera nécessaire de rechercher le bacille de Koch par examen direct et s'il est négatif par l'homogénéisation après enrichissement ; par inoculation à l'animal ; par recherche du bacille de Koch dans le contenu stomacal recueilli le matin à jeûn et dans les selles, enfin on pourra pratiquer l'ensemencement sur milieu de Loewenstein.

Si toutes ces recherches sont négatives on pourra considérer le malade comme porteur d'une aspergillose primitive du poumon.

Il faut compléter la découverte du parasite par l'ensemencement d'une parcelle de crachats sur liquide de Raulin. La culture présentera les caractères que nous avons indiqué dans le chapitre de mycologie.

On a utilisé d'autres milieux : le milieu de Bazin, excellent milieu pour l'ensemencement des crachats, le milieu de Sabouraud, la pomme de terre, la carotte glycérinée.

Nous avons déjà étudié plus haut (Cultures) les ca-

ractères du mycelium, des organes fructifères, avec leurs basides et à leur sommet des spores arrondies, vert-bleuâtres de 2,5 à 3 de diamètre.

INOCULATION A L'ANIMAL

Les oiseaux en général et le pigeon en particulier sont excessivement sensibles au parasite, en effet, celui-ci tue le pigeon par injection intraveineuse d'une émulsion de spores en quelques heures, le mycelium n'étant pas pathogène. Mais les animaux ordinaires de laboratoire sont aussi réceptifs. Macaigne et Nicaud inoculent de préférence de lapin, qui paraît être plus sensible que le cobaye.

Ces auteurs ont fait par la voie intraveineuse des inoculations peu massives et répétées, afin de donner aux lésions un temps plus long de développement et leur permettre de devenir plus caractéristiques. Ils inoculent tous les quatre jours par voie intraveineuse une émulsion de spores dans le sérum physiologique obtenue en enlevant au fil de platine les spores de deux cultures d'une huitaine de jours sur gélose de Sabouraud. Après quelques semaines l'animal maigrit perd ses forces présente parfois une paralysie du train postérieur. On sacrifia l'animal et on trouva au niveau du rein des nodules blanc-jaunâtres, constitués au centre par des spores et du mycelium entourés par une infiltration leucocytaire très abondante avec polynucléaires quelquefois très altérés. Le foie et le poumon peuvent présenter les mêmes lésions, mais elles sont plus rares et moins

développées. L'ensemencement des organes lésés dans le liquide de Raulin donne en 56 heures environ des filaments mycéliens qui s'étalent à la surface du liquide. Puis des spores verdâtres et noirâtres couvrent à leur tour le mycélium.

L'inoculation à l'animal est aussi intéressante pour la différenciation des espèces voisines de l'*Aspergillus Fumigatus*. Ce dernier seulement provoque des septiciémies intenses durant quelques jours à peine, les autres espèces (*A. Glaucus*, *A. Nidulans*, *A. Niger*) étant beaucoup moins pathogènes.

LES FORMES ACTINOMYCOSIQUES DE L'*ASPERGILLUS FUMIGATUS*

Lichteim le premier, puis Ribbert, Laulanie, Renon et Lucet ont décrit une forme spéciale du parasite que Ribbert avait déjà désigné sous le nom de corps radié. Macaigne et Nicaud en inoculant des doses faibles et répétées d'une émulsion de spores d'*Aspergillus* à l'animal, ont pu voir dans le parenchyme rénal et électivement dans la substance médullaire des zones constituées par des hyphes alternativement plus ou moins denses. Ces zones ont souvent un aspect reniforme, les éléments du parasite pénétrant par le bord concave, puis s'élargissant et s'étalant en forme d'éventail. D'autres nodules peuvent être radiés ou avoir la forme d'une grosse mûre. Le centre du grain est formé par une masse hyaline, difficilement colorable. Les filaments massués serrés les uns contre les autres entourent le centre à la

manière de rayons de roue, et donnent à l'ensemble l'aspect d'une large couronne. Ces filaments sont facilement colorables par les couleurs d'aniline, conservent partiellement le Gram et sont acido-résistants. En dehors de cette forme on peut observer des formes « orientées autour d'un axe comme les rameaux divergents sur une tige, quelques autres affectent la forme d'une houppe » (Nicaud).

Cette forme retrouvée par des nombreux auteurs dans les autres espèces du genre *Nocardia* et *Cohnistrepthothrix*, *Monilia*, retrouvée dans les lésions expérimentales provoquées par le bacille de Koch (Nocard et Roux, Metchnikoff) est une forme hautement différenciée du parasite. Les formes actinomycosiques ne s'observent pas dans les cultures aux milieux ordinaires. Pour l'*Aspergillus* ainsi que pour les autres champignons et bactéries ces formes ne se réalisent que dans la vie parasitaire et dans certaines conditions d'expérience.

Nicaud pense que ces formes sont dues à l'influence du milieu, à la réaction des cellules ou des humeurs qui modifient peut-être par une action digestive les éléments périphériques du parasite, mais il s'agit d'éléments ayant conservé toute leur vitalité.

Ces formes sont rares en pathologie humaine, cependant Rubert Boyce et Kohn les ont observées dans quelques cas.

LES RÉACTIONS HUMORALES DANS L'ASPERGILLOSE

Les mycoses sont susceptibles de provoquer des réactions humorales qui peuvent servir de base à un séro-diagnostic de ces affections, comme le fait a été prouvé par Widal et Abrami dans la sporotrichose. Ces auteurs ont découvert dans le sérum des sporotrichosiques l'agglutinine spécifique vis-à-vis du *Sporotrichum Beurmanni*. De même Gougerot et Caraven ont retrouvé dans l'hémisporose une agglutinine vis-à-vis de l'*Hemispora stellata*, et une réaction de fixation positive vis-à-vis des cultures d'hémispora, d'actinomyces, de sporotrichum. Puis Bory et Flurin ont pu retrouver une sensibilatrice dans les oospores pulmonaires.

La production d'agglutinine et de sensibilatrice se produit tant dans les mycoses à lésions superficielles que dans les mycoses profondes.

Enfin d'autres auteurs encore comme Plato, Truffi, Lutembacher, Bruno Bloch et Massini ont montré qu'il existe dans de très nombreuses mycoses des agglutinines, des sensibilatrices, des précipitines et que l'injection de toxines provoque des réactions spécifiques.

Macaigne et Nicaud ont recherché ces réactions chez un sujet porteur d'aspergillose pulmonaire¹. Dans un

(1) Macaigne et Nicaud, Soc. de Biol. Paris 19 février 1927; P. Nicaud l'Aspergillose Pulmonaire, 1928, Doin Edit.; Paris Médical, 18 février 1928; Paris Médical, 1^{er} juin 1929.

premier temps ces auteurs ont recherché les précipitines et la sporo-agglutination.

RECHERCHE DU POUVOIR BACTERICIDE ET DES PRÉCIPITINES

Les auteurs ont d'abord cultivé l'*Aspergillus Fumigatus* isolé de l'expectoration d'un malade dans le liquide de Raulin. Ensuite ils ontensemencé dans le sérum de la malade la culture de son propre parasite. Après quelques jours ils ont vu le champignon proliférer à la surface du liquide avec son tapis velouté caractéristique. Les auteurs ont égalementensemencé le même *Aspergillus* sur le sérum d'un sujet normal témoin et de nouveau sur liquide de Raulin ; toutes ces cultures présentaient au point de vue microscopique un aspect à peu près identique. La cuticule des myceliums et des spores était restée intacte dans le sérum aspergillaire et, après plus de dix jours il n'existait ni précipitation, ni agglutination. Il n'existe pas d'action bactéricide du sérum de la malade sur l'*Aspergillus*. On ne peut donc utiliser dans l'aspergillose ni la recherche d'une précipito-réaction, ni l'action bactéricide, ni le séro-diagnostic macroscopique.

RECHERCHE DE LA SPOROAGGLUTINATION

En partant des cultures d'*Aspergillus Fumigatus* d'une de leurs malades ces auteurs ont préparé une émulsion de spores et de filaments dans du sérum physiologique. Dans les cultures jeunes les spores sont peu nombreuses et il faut dissocier et fragmenter les fila-

ments pour avoir une émulsion homogène. Dans les cultures âgées les auteurs ont pu opérer sur une émulsion de spores presque pure, étant donné la richesse en spores dans les cultures âgées. Sur liquide de Raulin, on prélève au fil de platine la partie superficielle du tapis velouté sur pomme de terre on peut balayer les spores sous un léger courant de sérum physiologique et on obtient ainsi une émulsion de spores presque pures. On peut également employer la technique de MM. Widal et Abrami on filtre la culture sur un papier buvard préalablement mouillé qui laisse seulement passer les spores. Avec des dilutions allant de X à L gouttes des émulsions, que nous venons d'énumérer, pour une goutte de sérum de la malade, les auteurs n'ont pu observer aucune agglutination démonstrative. Même après avoir détruit par l'alcool-éther la cuticule grasseuse autour des spores, que les auteurs ont observé sous la forme d'un halo la sporoagglutination resta néanmoins négative.

Contrairement à la sporotrichose, l'aspergillose pulmonaire ne provoque pas le développement d'agglutinine.

RECHERCHE DE LA RÉACTION DE FIXATION

Cette recherche effectuée dans le laboratoire de M. Legroux n'a pas donné avec le sérum de la même malade de résultat positif.

LES REACTIONS ANTIGENIQUES ASPERGILLAIRES

Macaigne et Nicaud ont dans une série d'expériences montré l'existence des réactions caractérisant la présence du parasite dans l'organisme.

Après avoir isolé et cultivé l'*Aspergillus* de l'expectoration d'une de leurs malades, les auteurs ont pu préparer par des techniques variées trois antigènes différents. (P. Nicaud: Réactions humorales dans l'*Aspergilliose*, Paris Médical, 1^{er} juin 1929). Ils ont employé les trois antigènes en cuti, et en intradermo-réactions. Les cuti-réactions ont donné des résultats fort peu démonstratifs, cependant les cuti-réactions faites avec l'antigène n° III ont donné une réaction congestive locale légère en vingt-quatre heures chez deux sujets aspergillaires.

Pour l'intradermo-réaction les auteurs ont choisi quatre sujets : un sujet normal, un tuberculeux évolutif à lésion localisée, en pleine poussée congestive, une tuberculose ancienne à lésions fibro-caséeuses diffuses, une aspergillaire pure. Le sujet normal et le sujet tuberculeux à lésion congestive localisée ont donné des résultats négatifs à la cuti- et à la intradermo-réaction de tous les antigènes. Les deux autres malades ont donné des résultats positifs légers avec les antigènes I et II mais beaucoup plus intéressants avec l'antigène III. Ce dernier employé en cuti-réaction chez le malade atteint de tuberculose fibro-caséeuse a donné une réaction plus faible que chez le malade aspergillaire pure. En intradermo-réaction l'effet était très intense chez l'aspergillaire pure et plus discret chez le malade à tuberculose fibro-caséeuse.

La réaction après injection intradermique de l'antigène aspergillaire se manifeste après quelques minutes

par une auréole congestive très intense autour de la piqûre.

Cette auréole d'aspect urticarien provoque un prurit assez vif et une sensation de brûlure et après quelques jours l'élément congestif se transforme en un nodule très limité assez induré et dont l'évolution dure environ une quinzaine de jours. Mais la résolution peut tarder et durer plusieurs semaines et souvent il persiste une rétraction de la peau plus ou moins pigmentée.

Par le fait d'avoir présenté une réaction assez forte en intradermo-réaction, Macaigne et Nicaud ont, avec raison, suspecté la malade à lésions tuberculeuses fibrocaséuses d'être atteinte en même temps d'aspergillose, et, en effet, l'examen des crachats ainsi que l'ensemencement sur liquide de Raulin a permis d'identifier l'association tuberculo-mycosique.

Les mêmes auteurs ont tenté, dans un but thérapeutique vaccinal, de réinjecter par voie intradermique de l'antigène III à la malade aspergillaire. Ils ont pu observer non seulement la réaction dermique déjà vue lors de la première piqûre mais en plus une réaction focale sur le foyer aspergillaire situé à la partie moyenne du poumon droit. Cette réaction focale a produit une légère élévation thermique, une douleur sous scapulaire accompagnée de signes congestifs nouveaux au niveau du foyer avec une expectoration plus abondante et une très légère hémoptysie. La deuxième fois, malgré la diminution des doses injectées, la réaction focale s'est reproduite, même plus vive que pour la première fois, comme si l'intensité de la sensibilisation augmentait avec la répétition des injections antigéniques.

La préparation des antigènes étant difficile, Macaigne et Nicaud ont tenté de faire des intradermo-réactions

avec le liquide de Raulin sur lequel l'*Aspergillus Fumigarius* s'était développé pendant 48 heures à 33° après l'avoir filtré sur bougie Chamberland, mais cette méthode n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Pasteur Vallery-Radot et P. Giroud ont recherché les réactions humorales dans la sporomycose des pelleteurs de grains. (Soc. Méd. Hôp. Nov. 1928.) Ils ont employé comme antigène des extraits de culture d'*Aspergillus* cultivé sur liquide de Raulin. Les sujets infectés par l'*Aspergillus* ont présenté après la piqûre une rougeur plus ou moins diffuse ou bien une papule de durée variable. La recherche des agglutinines est restée négative comme dans l'observation de Macaigne et Nicaud, mais dans trois cas la recherche des précipitines et dans un cas la recherche des anticorps a été positive. M. Nicaud explique le discrète réaction dans les cas rapportés par Pasteur Vallery-Radot par la faible intensité des lésions et leur caractère superficiel et bénin.

Au contraire, les réactions étaient beaucoup plus nettes chez la malade aspergillaire étudiée par Macaigne et Nicaud, qui présentait des lésions parenchymateuses plus profondes et plus étendues.

LA RADIOGRAPHIE

En dehors de ce nouveau procédé de l'intradermo-réaction, Nicaud, en faisant des radiographies après lipiodol d'une malade atteinte d'aspergillose primitive, a pu constater de véritables dilatations bronchiques sur une grande partie de l'arbre bronchique sous forme de grappes. Ces aspects radiologiques ne font que confirmer cliniquement les lésions anatomiques constatées dans le poumon aspergillaire.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Deux lésions dominent le tableau : lésions parenchymateuses et lésions artérielles.

I. — LES LÉSIONS PARENCHYMATEUSES

Elles se caractérisent par une sclérose pulmonaire progressive. Le tissu pulmonaire est très dense, la plèvre est épaisse et adhérente. On voit sur une coupe de poumons de « nombreuses cavités en forme de fentes assez régulières de contour, bordées d'un liseré bleuâtre, plus ou moins incluses dans la sclérose et donnant à la coupe un aspect aréolaire ». (Nicaud, Arch. méd. chir. de l'app. resp., juin 1927.) C'est dans ces parties d'aspect aréolaire qu'on trouve surtout les parasites.

Les alvéoles sont extrêmement dilatés, souvent rompus, et parfois quelques tractus élastiques persistent seuls. Plus près du centre parasité, les parois alvéolaires sont épaisses et paraissent œdémateuses. Les cellules de revêtement alvéolaire sont altérées, plus ou moins mêlées à des hématies, qui débordent les cloisons et forment des larges nappes hémorragiques.

Dans d'autres alvéoles, on voit seulement un liquide œdémateux, non fibrineux. La limite des régions parasitées est marquée par une bande de broncho-pneumonie

intense près des foyers les plus parasités. Ces noyaux de broncho-pneumonie ont une tendance à la nécrose et sont souvent encadrés de plaques de diffusion hémorragique et pénétrés d'une poussière anthracosique.

Les bronches présentent des lésions inflammatoires avec réaction péribronchique. Les capillaires, les artérioles et les veinules sont dilatés et gorgés de sang.

Au delà de cette zone, on voit le tissu de sclérose organiser la barrière de défense. Ce tissu, constitué par une réaction conjonctive, tantôt emprisonne en s'étalant les vaisseaux et les pédicules broncho-vasculaires, tantôt se présente sous forme de minces et longues bandes de sclérose.

En dehors de cette zone infranchissable pour le parasite, on constate l'existence de lésions congestives très diffuses.

II. — LES LÉSIONS ARTÉRIELLES

Elles vont de l'athérome à la thrombose oblitérante. Cette dernière est partielle pour les branches artérielles d'un calibre moyen, mais devient totale et fibreuse pour les branches terminales. Les lésions les plus graves se trouvent près du foyer parasité. Ici, près du foyer infecté, le caillot est blanc, organisé, adhérent, et ce caillot diminue d'importance dans les artères plus volumineuses loin du foyer. Il paraît ainsi que le début de la lésion se fait au foyer parasité pour s'étendre de là vers le tronc de l'artère pulmonaire, dans les cas où la thrombose est très étendue, comme dans l'observation de Macaigne et Nicaud.

Les artères plus volumineuses montrent des lésions typiques de l'athérome à tous les degrés, mais c'est surtout au niveau des petites branches que prédominent les lésions athéromateuses. Il n'y a pas de thrombose artérielle dans le lobe pulmonaire qui ne contient pas des parasites.

La trombose a été retrouvée dans les lésions aspergillaires du poumon dans de nombreuses observations.

III. — LE PARASITE DANS LES LÉSIONS ANATOMIQUES

Avec la triple coloration de P. Masson (Hématéine-éosine-safran), en prolongeant l'action de l'hématéine pendant six à douze heures, on obtient les meilleures colorations. On voit sous le microscope les caractères que nous avons signalés dans les chapitres précédents. Parfois l'*Aspergillus* prend dans les lésions la forme actinomycosique. Ce fait a été signalé par Boyce, Paltauf, Lichtheim chez l'homme et récemment par Nicaud dans les lésions expérimentales. Macroscopiquement, on se trouve en présence de petites nodules, prenant naissance dans la paroi d'un alvéole sous la forme d'une mûre, et microscopiquement l'*Aspergillus* prend une disposition en éventail, les hyphes se disposant comme les rayons d'une roue.

EXPERIMENTATION

Le vrai réactif expérimental de l'aspergillose serait, d'après Renon, le pigeon. Mais on peut employer aussi couramment les animaux usuels de laboratoire (cobaye, lapin). Renon, en injectant une émulsion des spores dans du bouillon de viande au pigeon, pouvait observer une action foudroyante avec tremblement, paralysie et mort en quelques jours.

Depuis, les auteurs A. Sartory, R. Sartory et Meyer ont insisté sur la suppression du bouillon et sur l'emploi d'une émulsion des spores dans du sérum physiologique, et d'autre part de compter par le compte-globules de Malassez les spores pour opérer avec une concentration constante. (4 millions de spores par un cc. et on injecte un cc. dans la veine axillaire du pigeon.) Avec ces nouvelles directives, ils ont pu constater que l'effet n'est pas si foudroyant sur le pigeon. Le deuxième ou troisième jour apparaissent du tremblement, une prostration prononcée, avec perte de l'appétit, élévation de la température. Tous ces signes s'accroissent vers le cinquième jour, puis après une sédation de deux à trois jours (pseudo-convalescence), les signes aigus reprennent et durent deux à six semaines pour se terminer par la mort.

La durée de la maladie varie avec la virulence du champignon et les auteurs ont remarqué que les généra-

tions provenant d'ascospores sont plus pathogènes que celles provenant des conidies.

Macroscopiquement, les lésions se présentent sous forme de nodules jaune-blanchâtres, d'une grosseur d'une tête d'épingle, qui rappellent la tuberculose miliaire. Ces éléments se retrouvent sur différents organes: reins, foie, rate, intestin, etc.

Microscopiquement, on trouve dans chaque nodule un ou plusieurs filaments mycéliens entourés de leucocytes, cellules épithélioïdes et parfois cellules géantes. Les poumons présentent une forte réaction congestive. Nicaud a insisté sur l'opposition entre les lésions expérimentales ainsi obtenues présentant le caractère nodulaire et l'aspect des lésions humaines de l'aspergillose pulmonaire primitive dans lesquelles il n'a pas pu découvrir des lésions du type nodulaire.

Parmi les nombreux auteurs qui ont utilisé le cobaye, soit le lapin, citons: Renon, R. Sartory, A. Sartory, et Meyer, Macaigne et Nicaud, Gonzartchik-Glarner qui ont employé des méthodes différentes et dont nous rapprochons le plus possible les résultats obtenus.

Le cobaye injecté dans le péritoine présente au point d'inoculation un abcès purulent avec adhérences. Cœur en diastole, poumons présentant des cavernes et nodules, foie gros et reins parsemés de tubercules miliaires.

Par voie intratrachéale, le lapin présente un amaigrissement rapide et meurt en 56 heures, avec une émulsion très diluée la mort survient en cinq jours.

Macaigne et Nicaud, inoculant deux lapins et deux cobayes par voie sous-cutanée, ont pu constater des lésions pulmonaires localisées, souvent modulaires, caractérisées par une réaction inflammatoire considéra-

ble, constituée surtout par des polynucléaires qui se tassent autour des parasites¹. Ils ont pu retrouver au centre de nombreuses spores et du mycélium.

Par voie intrapéritonéale, les lésions étaient beaucoup plus extensives, elles ont provoqué une véritable tumeur inflammatoire propagée à l'intestin qui a provoqué la mort par obstruction intestinale.

L'injection intraveineuse d'une émulsion des spores provoque une septicémie à marche rapide. Macaigne et Nicaud préconisent les doses répétées et moins massives pour permettre aux lésions un plus lent développement et d'être ainsi caractéristiques. Ils ont inoculé tous les quatre jours, dans la veine marginale de l'oreille du lapin, une émulsion de spores obtenue en enlevant au fil de platine les spores de deux cultures d'une huitaine de jours sur gélose de Sabouraud. Bientôt l'état général est touché et une paralysie du train postérieur apparaît. On sacrifie l'animal après deux mois d'évolution. On constate au niveau du rein des nodules blanc-jaunâtres formés par une infiltration leucocytaire abondante autour des spores et des filaments mycéliens. Chaque élément nodulaire est entouré par du tissu conjonctif dont le caractère est variable suivant la durée de l'expérimentation.

Dans le rein, les nodules sont entourés par une bande de sclérose très épaisse -- une véritable coque qui isole les nodules des tubes droits du rein en les écartant seulement. Dans le parenchyme renal, la sclérose est plus discrète, mais elle existe toujours. Dans les formes actinomycosiques de l'*Aspergillus Fumigatus*, la coque scléreuse entourant les nodules envoie des trous-

(1) Soc. Méd. Hôp., 8 juillet 1927, p. 1103.

seaux fibreux qui, sous forme de larges bandes ou de véritables placards, atteignent la corticalité.

Des lésions analogues ont pu être constatées au niveau du foie et du poumon; toutefois, dans ces derniers, les nodules sont moins nombreux, et la réaction conjonctive plus faible.

Hellens a opéré sur le mouton comme animal d'expérience. Il opéra sur un lot de douze animaux, et après les avoir inoculés il les sacrifia aux différentes étapes de la maladie. Dans un premier stade, on trouve des amas de leucocytes mélangés avec les hématies, puis des conglomérats de leucocytes et cellules épithélioïdes.

Les foyers commencent à se ramollir vers le centre, les cellules perdent leur caractère tinctorial et une masse de détritits apparaît. A la fin, le tissu scléreux fait son apparition, marquant ainsi un stade de défense.

Il n'y a pas de cavernes chez l'animal, contrairement à ce qu'on voit souvent chez l'homme.

ASPERGILLOSE ET TUBERCULOSE

L'extrême fréquence des associations de bacille de Koch et d'*Aspergillus Fumigatus*, les caractères communs que peuvent présenter les lésions pulmonaires provoquées par ce parasite et le bacille de Koch, la tendance à la sclérose et à la calcification des lésions anciennes, ont fait rechercher par un certain nombre d'auteurs qu'elle était l'influence réciproque des deux parasites l'un sur l'autre.

Vaudremer, déjà, en 1910, a démontré que certaines moisissures d'une part et certains microbes protéolytiques d'autre part étaient susceptibles d'atténuer la toxicité de la tuberculine. Il a étudié (Soc. Biol., 23 nov. 1912) l'action du liquide de culture d'*Aspergillus Fumigatus* sur la tuberculine brute glycérinée. Il a opéré sur des cobayes tuberculinisés par voie sous-cutanée six semaines avant les expériences. Il leur a inoculé ensuite de la tuberculine diluée au taux de 1 pour 8 dans du liquide de Raulinensemencé avec l'*Aspergillus Fumigatus*.

Tous les animaux meurent dans le même délai que les témoins qui n'ont reçu que de la tuberculine diluée au même dans l'eau physiologique. En utilisant une culture plus âgée (de dix jours), après avoir provoqué la lyse du mycelium, ou bien après broyage ou en utilisant

une culture évoluant depuis un mois, cet auteur est arrivé aux conclusions suivantes :

- 1° L'*Aspergillus Fumigatus* agit sur la tuberculine;
- 2° Le principe actif se trouve seulement dans les cultures très vigoureuses ayant atteint leur maturité ;
- 3° Le principe actif est dans le mycelium et y reste;
- 4° Pour obtenir le principe actif, le broyage de mycelium est nécessaire;
- 5° Le principe actif est thermo-stable.

Dans des nouvelles recherches (Vaudremer, Puthomme et Paulin, *Gaz. des Hôp.*, 19 février 1927) portant sur l'action de cultures aspergillaires filtrées sur les bacilles tuberculeux acido-résistants pathogènes, les auteurs ont fait des expériences suivantes : une culture jeune d'*Aspergillus Fumigatus* est ensemencée sur du liquide de Raulin. Après un séjour d'un mois dans l'obscurité à 15°, le liquide de culture est décanté et le mycelium broyé avec du sable dans un mortier. Le jus de broyage est réservé dans le liquide de culture préalablement décanté. Le mélange est filtré, puis réparti en ballons flambés. On immerge ensuite au fond de ces ballons de gros fragments de voiles de bacille de Koch pathogènes poussés sur du bouillon glyciné. Après cinq ou six jours, les auteurs ont pu observer de différents changements; ainsi le voile a viré de jaune pâle au brun, il est devenu lourd; quant aux bacilles eux-mêmes, ils se présentent sur une préparation colorée au Ziehl-bleu de méthylène sous forme de bacilles acido-résistants granuleux, longs et grêles. Parmi ces derniers, on peut voir

quelques-uns dont l'extrémité privée d'acido-résistance, mais colorable par le bleu de méthylène, donne l'aspect d'un granule. Les amas de bacilles acido-résistants sont entourés par d'autres granules cyanophiles libres, probablement de même nature. Ces granules sont Gram positif et sont colorables au bleu de méthylène.

De jour en jour, le voile de bacilles de Koch devient plus épais, le nombre des granules cyanophiles augmente, tandis que celui des bacilles acido-résistants diminue. Peu de temps après, le milieu de culture qui était clair devient trouble; ce qui correspond à l'apparition de nombreuses zoogléas ovalaires composées de granules cyanophiles. A ce moment le voile immergé se ratatine, devient faible et après un certain temps il ne restera plus que de minces lamelles.

Les mêmes auteurs ont repiqué les granules cyanophiles sur gelose au moment de l'apparition du trouble dans le ballon avec le voile immergé. Après 24 heures à 38°, on a eu des cultures; l'aspect de ces derniers varie selon l'âge de souchesensemencées. Avec les souches anciennes, on trouve des éléments semblables à ceux développés dans le liquide aspergillaire, les souches nouvelles se montrent d'abord sous forme de bacilles granulés; puis, au cours de repiquages successifs, ils se transforment en un feutrage cyanophile granulifère. En continuant les repiquages, on verra disparaître définitivement le feutrage, mais les granules cyanophiles deviennent libres et persistent.

Les éléments retrouvés après action des cultures filtrés d'*Aspergillus Fumigatus* sur le bacille de Koch, ou après repiquage sur gelose, ne tuent pas le cobaye.

Mais après repiquages sur milieu organique, ces éléments redeviennent pathogènes et acido-résistants.

Encouragé par de longues vérifications, Vaudremer a fait des essais thérapeutiques en clinique en employant d'abord les voiles bacillaires modifiés par les liquides aspergillaires, puis les cultures sur gelose.

Dans les deux statistiques portant ensemble sur 480 malades tuberculeux, Vaudremer a pu constater qu'un certain nombre de malades porteurs de tuberculoses externes ont été améliorés sans avoir recours à la chirurgie. (Gazette des Hôpitaux, 9 février 1927.)

Contrairement aux constatations précédentes, A. Segal (Arch. di Pat. e clin. Med. Novembre 1931) a pu mettre en évidence, sur un nombre de 62 cobayes, une action seulement retardatrice constante, bien que très modérée, sur le développement des lésions tuberculeuses par l'action des filtrats de l'*Aspergillus Fumigatus*. L'auteur a pu aussi constater un prolongement de la période de survie aussi bien chez les cobayes avec des lésions tuberculeuses caractéristiques que chez ceux qui sont décédés sans lésions clairement spécifiques.

Il n'existe aucune différence entre des lésions tuberculeuses des cobayes soumis à l'action des filtrats d'*Aspergillus* et de ceux qui n'ont pas été soumis à cette action. L'auteur n'a pu remarquer chez les premiers aucun signe, qui indique la production du tissu connectif ou fibreux, ou scléreux, ni dans les poumons, ni dans aucun autre organe.

D'autre part, Segal contrôla l'action de l'*Aspergillus* sur le bacille de Koch *in vitro*. Il confirme l'existence d'une fragmentation et d'une disparition de l'acido-résis-

tance du bacille de Koch, qui a lieu vers le dixième ou vingtième jour à la suite de l'immersion du bacille de Koch dans les filtrats de l'*Aspergillus*, ou bien dans le liquide de Raulin, ou dans le milieu de Petroff et Petraghini où a poussé l'*Aspergillus*. En ce cas, la fragmentation et la disparition de l'acido-résistance a lieu au quatorzième jour, représentant un résultat d'une valeur relative. Segal pense que ces modifications de forme et d'affinités colorantes du bacille de Koch sont dues à l'action de plusieurs coefficients en relation avec la composition chimique du milieu où on le cultive.

TRAITEMENT

Parmi les différents produits employés pour combattre l'aspergilliose, l'iode reste, malgré ses effets instables, à la base du traitement. On peut le manier de différentes façons. Ainsi, Nicaud l'emploie sous forme de teinture d'iode à raison de L. gouttes par jour, soit sous forme d'iodure de potassium, 2 à 4 gr. Mais comme l'a observé Nicaud, cette médication peut provoquer des accidents congestifs et une augmentation de l'expectoration. Schneider (*The American Review of Tuberculosis*, 1930, p. 267) préconise une injection intraveineuse d'iodure de sodium (20 cc. d'une solution à 10 %) six jours de suite et, après un intervalle, une nouvelle série d'injections. L'auteur paraît avoir des résultats satisfaisants.

Mais, quelque soit le traitement et la teneur en iode employés, Nicaud n'a pas constaté, même avec des traitements très prolongés, d'amélioration sensible des signes pulmonaires. La richesse de l'expectoration en parasites, d'ailleurs très variable en dehors de tout traitement, est souvent peu modifiée au cours d'un traitement iodé. Le lipiodol a été utilisé par Nicaud par voie intratrachéale en dehors des examens radiographiques comme moyen thérapeutique. Cet auteur a pensé que l'iode aurait une plus grande efficacité par cette voie que par la voie digestive. Cette thérapeutique a donné une amélioration

des signes fonctionnels, mais les signes physiques sont restés inchangés.

Le bleu de méthylène et les arsenicaux ont été recommandés par Bezançon et Philibert. Ils ont administré le bleu de méthylène soit par la bouche soit en injections sous-cutanées.

Les sels d'argent ont été employés par Monier-Vinard et par Nicaud. Nicaud a utilisé le collargol par voie digestive et cutanée. L'electrargol a été employé par le même auteur par la voie intraveineuse. Mais, dans tous ces cas, l'action parasitocide des sels d'argent n'a pas paru évidente.

NOUVEAUX ESSAIS THERAPEUTIQUES

A. Sartory, R. Sartory et Meyer (Bull. Acad. de Méd., 8 février 1927) ont isolé deux souches d'*Aspergillus*. Une première provenant d'une reproduction sexuée, dont la virulence était plus grande que celle d'une seconde souche issue d'une reproduction asexuée. Un cobaye inoculé avec une émulsion de la seconde souche a supporté une inoculation ultérieure pratiquée au moyen de la première souche, tandis qu'un témoin non vacciné a succombé après injection de la même dose.

L'intradermo-réaction a été tenté dans un but thérapeutique par Nicaud chez une malade atteinte d'aspergillose pure. Cet auteur a obtenu une vive réaction focale située dans la partie moyenne du poumon droit. Cette réaction focale s'est traduite par une élévation thermique, une douleur sous-scapulaire et expectoration

plus abondante avec légère hémoptysie. Après une deuxième tentative, les mêmes réactions se faisant plus fortes, l'auteur a abandonné cette méthode, car les phénomènes de sensibilisation devenaient plus intenses à mesure qu'on répétait les injections antigéniques.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement absolument démonstratif de l'aspergillose pulmonaire. On pourra tenter les différentes méthodes.

Les méthodes antigéniques, malgré leurs réactions focales, peuvent donner dans quelques cas des résultats assez probants.

OBSERVATION I

(MACAIGNE ET NICAUD). — *Soc. méd. Hôp.* 8 juillet 1927

La malade âgée de 53 ans employée de banque, entre à l'hôpital Lariboisière le 8 septembre 1926 pour une hémoptisie récente. Cette hémorragie a débuté très brusquement et a été de moyenne abondance (100 à 150 grammes); elle a persisté pendant quelques jours sous forme de crachats sanglants ou de légers filets dans les crachats et a été accompagnée d'une lassitude assez marquée, sans température, avec une douleur assez vive de la région scapulaire droite qui d'ailleurs a disparue le jour d'entrée. A l'entrée à l'hôpital l'état général est bon, pas de température, pas d'amaigrissement. A l'examen : légère submatité à droite à la partie supérieure; et moyenne du poumon avec vibrations légèrement augmentée. L'auscultation en dehors d'une respiration un peu plus rude au sommet droit et d'un souffle hilaire léger surtout expiratoire ne permet de déceler que quelques râles humides après la toux, assez confluent dans l'espace interscapulo-vertébral au-dessous du hile.

L'hémithorax gauche ne montre aucun signe net. L'expectoration presque nulle est constituée par quelques crachats muco-purulents, non hémorragiques, peu abondants.

L'histoire de la maladie remonte à 1899. La malade avait alors 26 ans. A cette époque sans aucun prodrome, est apparue une hémoptysie de 200 grammes environ de sang rouge, aéré, spumeux. L'état général est peu touché cependant la malade alarmée se repose quelque temps et peut reprendre ses occupations après une courte interruption. 14 ans plus tard (la malade avait donc 40 ans) apparaît une nouvelle hémoptysie, moins abondante que la première, sans aucune atteinte nouvelle de l'état général, sans température. Une troisième hémorragie sur-

vient deux ans plus tard en 1914. Après cette nouvelle hémorragie la malade reste au repos 18 mois dans les Alpes. Après une nouvelle période de silence les hémorragies se reproduisent de façon intermittente en septembre 1919, en novembre et en décembre 1925. Enfin la dernière hémorragie est celle du mois d'août 1926. Ainsi depuis l'âge de 26 ans sept hémorragies ont été observées séparées par des intervalles de santé parfaite de 14 ans, 5 ans, 6 ans, et enfin de six mois.

La poussée évolutive qui accompagnait les hémoptysies se manifestait seulement par l'existence d'un foyer congestif à la partie supérieure et moyenne du poumon droit, et dans l'intervalle des hémoptysies l'auscultation ne relevait aucun signe évolutif.

La radioscopie n'a pas donné d'image nette. La radiographie après lipiodol seulement a permis de retrouver dans une partie importante du poumon droit de nombreuses dilatations bronchiques de très petit volume. Ces dilatations bronchiques disséminées répondent aux lésions anatomiques dues à l'épanouissement du parasite dans la lumière de l'arbre bronchique, endroit riche en oxygène, dont le parasite a besoin.

Depuis cette publication nous avons eu l'occasion de revoir cette malade. Son état est de plus en plus satisfaisant; elle ne présente pas au point de vue clinique de signes intéressants. Elle a suivie des différents traitements; le lipiodol injecté lors d'examen radiographique à la malade semble l'avoir remarquablement améliorée.

La malade n'a pas eu des hémoptysies depuis.

Cette observation nous montre une aspergillose pure évoluant 36 ans, qui a débuté par une hémoptysie brusque et abondante. Et depuis la seule manifestation de la maladie était des hémoptysies dans des intervalles plus ou moins longues. C'est seulement pendant ces poussées évolutives qu'on a pu trouver un foyer congestif à la partie supérieure et moyenne du poumon droit. La radiographie après lipiodol seulement a permis de constater des dilatations caractéristiques de bronchioles. Microscopiquement on a pu identifier l'*Aspergillus Fumigatus* et la culture a donné des colonies caractéristiques. Il s'agit d'une

aspergilliose pulmonaire primitive à type pseudo-tuberculeux sans accidents bronchiques.

OBSERVATION II

(MACAIGNE ET NICAUD). — *Soc. méd. des Hôp.*, 5 février 1926

Une femme de 70 ans, journalière, entre dans l'hôpital pour dyspnée extrême et cyanose. La respiration est courte et extrêmement rapide, sans battement des ailes du nez, sans contraction très énergique des muscles respiratoires accessoires, sans soif d'air très vive. Cette dyspnée est peu consciente. La malade se dit simplement un peu gênée.

La cyanose est généralisée, mais surtout marquée au niveau de la face et des membres supérieurs.

Rapidement se sont montrées des hémoptysies rouge vif abondantes dont le retour soulage un peu la malade. Un tel ensemble symptomatique attirait l'attention sur le cœur. Celui-ci ne paraissait pas augmenté de volume. Une légère vibration presystolique à la pointe, un bruit presystolique perçu le long du bord gauche du sternum d'interprétation difficile, étaient les seuls signes constatés. Le pouls bien frappé battait à 100. Les veines du cou peu dilatées ne présentent pas des battements.

L'examen du poumon révèle l'existence de signes de bronchite diffuse surtout marqués en avant et à la base gauche, on ne trouve aucune lésion aux deux sommets. Il n'y a pas de congestion de bases. Le foie n'est ni gros ni douloureux. Les urines sont normales. Le reste de l'examen somatique est négatif. L'étude des antécédents présente un grand intérêt. L'interrogatoire apprend que depuis l'âge de 18 ans la malade crachait du sang. Ces hémoptysies survenaient tous les trois mois, quelquefois même étaient plus espacées. Elles étaient abondantes, rutilantes, duraient deux ou trois jours, puis disparaissaient, ne s'accompagnant d'aucun symptôme spécial au point que la malade continuait à vaquer à ses occupations. Vers l'âge de 45 ans (après une vie menstruelle régulière, sans grossesse), au moment de la ménopause les hémoptysies sont devenues plus fréquentes se

reproduisant tous les mois, tous les 15 jours, souvent précédées d'une dyspnée intense avec cyanose de la face. Malgré ces accidents, l'état général restait excellent, l'appétit était conservé, sans amaigrissement, sans pertes de forces, sans sueurs nocturnes et la malade ne prêtait plus qu'une attention médiocre à ces crachements de sang.

Cependant depuis une quinzaine de jours, la dyspnée plus vive a progressivement augmenté. Les hémoptysies ne se sont pas reproduites depuis un mois et la malade, soulagée par elle, demandait avec instance qu'on provoquât leur retour. Une saignée de 400 grammes n'amena aucun soulagement et, sans souffrir de sa dyspnée continue avec une cyanose invariable la malade succombait en 3 jours.

L'examen anatomique devait relever la vraie cause de tous les accidents et de la mort de la malade, que l'examen clinique n'avait pas permis de soupçonner. Il s'agissait d'une aspergilliose pulmonaire pure avec thrombose de l'artère pulmonaire consécutive.

OBSERVATION III

(BERGMANN ET HENSCHEN). — *Beiträge zur Klin. der Tuberk.*
t. 73, 1930

Il s'agit d'une femme de 61 ans, non mariée. Depuis l'âge de 12 ans, jusqu'en 1900, la malade a été employée sur des petits bateaux suédois. Puis elle a travaillé comme couturière et elle a continué son métier de temps en temps. Elle travailla toujours à son domicile et le travail confié « n'était pas trop poussiéreux ». Elle habita pour la plupart du temps des habitations froides et humides de Stockholm, surtout en 1915. Comme enfant et puis comme jeune fille elle était toujours bien portante; parmi ses proches parents il n'y avait pas de tuberculose; accouchement normal en 1900.

En 1908 la malade est allé consulter à la polyclinique pour quelques vagues symptômes respiratoires, qui ne devaient pas être très considérables. Elle continua régulièrement son travail

jusqu'en 1915. A cette époque la malade perdit ses forces et son appétit, une toux sèche s'est installée. Puis la malade en déperdition continuelle de ses forces et de son poids (la malade a perdu 30 kilos en 2 ou 3 ans) a visité le dispensaire de tuberculose où on a posé le diagnostic de tuberculose. La toux est de plus en plus forte et en 1917 la malade fait de rares hémoptysies. Le 12 novembre 1920 accès aigu de céphalée, toux accompagnée d'une température 39°8. Les jours suivants la malade a eu des frissonnements, douleurs lombaires, un point de côté à gauche et des hémoptysies.

A été reçue à l'hôpital le 17 novembre 1920 avec le diagnostic de « Tuberculosis pulmonum stadii III. Glomerulonephritis ». On trouva alors : une femme maigre se plaignant d'un point de côté à gauche, avec herpès labial. A l'examen du poumon gauche, de la matité et des râles sous-crépitan, du poumon droit, de la matité et une respiration bronchitique. Cœur normal. Urines : diazo-réaction fortement positive, dans le sédiment, présence des globules rouges et des globules blancs cylindres hyalins et granuleux, pas de B.K. La recherche du B.K. dans les crachats grisâtres et peu abondants n'a pas donné des résultats positifs.

Le 2 avril la diazo-réaction est négative, mais on retrouve toujours des globules rouges et blancs ainsi que des cylindres granuleux. La tension est 130/65 mm. La température qui s'est maintenue à 38° au mois de mars est tombée à la normale au début d'avril. Après un mois de séjour la malade est envoyée dans un sanatorium.

Elle y reste deux mois environ. On lui a trouvé des symptômes caverneux à gauche et des râles crépitants et sous-crépitan à droite. A la radio on a vu une ombre en cercle à gauche et une condensation à l'hile droit.

Jusqu'à 1924 la malade est restée sans symptômes aggravants, puis en avril de la même année la malade a de nouveau une hémoptysie qui cette fois-ci est très rebelle car elle se répète souvent jusqu'au mois de juillet.

Le 7 décembre 1926 opérée pour un cancer du colon. Amélioration mais ne se maintient pas, l'amaigrissement continue,

l'état général défaillant décide une nouvelle hospitalisation. A l'examen : malade amaigrie, accusant de la toux quinteuse, se plaignant de dyspnée et d'essoufflement. Dans les jours qui ont précédé son admission à l'hôpital, grave hémoptysie. Condensation pulmonaire à l'examen clinique, pas de B.K dans les crachats. Diazo-réaction négative.

Le 9 avril 1929, nouvelle hémoptysie abondante (100 cmc.), cinq à six jours après, les crachats deviennent franchement purulents. Toujours pas de B.K. A l'examen physique on constate de la matité dans le poumon gauche avec respiration soufflante bilatérale à type bronchitique et quelques râles sous-crépitaux aux deux sommets. La malade succombe le 19 avril 1929.

Autopsie : Poumons adhérents avec grosse caverne à gauche cloisonnée, symphyse pleurale, cœur dilaté, adhérences péricardo-pleurales, mycose pulmonaire chronique dans le lobe supérieur gauche surtout marquée autour de la caverne. Bronches dilatées avec, dans leur lumière, crachats verdâtres nettement purulents.

Dans l'observation ci-dessus la maladie évoluait 40 ans. L'affection se caractérisait cliniquement par des symptômes de tuberculose fibreuse (hémoptysies, toux, dyspnée) qui ont permis aux spécialistes de poser le diagnostic de phtysie en l'absence complète du B.K. dans les crachats. Seulement l'évolution très longue de la maladie, les hémoptysies à répétition ainsi que de très longs intervalles dans lesquelles la malade pouvait travailler, pouvait faire penser à une mycose du poumon, et on aurait pu retrouver directement ou par desensemencements l'existence du champignon.

Quant à l'étiologie de la maladie, Bergman et Henschen suggèrent la possibilité de l'infection par le parasite dans les habitations humides et froides.

OBSERVATION IV

(GRANDSIRE). — *Thèse de Paris*, 1926.

Homme de 48 ans. N'a jamais fait de métier où on manipule

des grains. A l'âge de 23 ans première bronchite avec température élevée, amaigrissement; crachats striés de sang. Depuis les bronchites se répètent au moins tous les ans avec le même caractère. A l'âge de 30 ans l'expectoration a changé de caractère; se présentait comme une masse gélatineuse, moulée, blanchâtre. De 30 à 40 ans, bronchites compliquées par des hémoptysies plus ou moins abondantes, accompagnées, comme au début, par du prurit généralisé sur tout le corps. A 42 ans broncho-pneumonie grave compliquée d'une pleurésie séro-fibrineuse. Le malade garde le lit pendant plusieurs mois. Les bronchites continuent, ainsi que les hémoptysies.

A l'entrée dans le service on trouve à l'examen : aspect robuste; râles sous-crépitaux, sibilants et ronflants aux deux poulmons, expectoration abondante, purulente, accompagnée de petites hémoptysies; température à 38°/38°5, amaigrissement. Cet état dure pendant deux semaines environ puis tout rentre dans l'ordre. On n'a pas trouvé de B.K. dans les crachats. L'ensemencement dans le liquide de Raulin a donné des cultures de l'*Aspergillus Fumigatus*.

Le traitement par l'iodure de potassium et l'arséniate de soude est resté sans action.

OBSERVATION V

(LANG-GRUBAUER). — *Virch. Arch.* 1923

Femme 66 ans. Antécédents : rhumatisme articulaire aigu et consécutif à lui, de troubles cardiaques. Elle consulte pour fatigue, soif d'air, des phénomènes d'asphyxie et des hémoptysies fréquentes. Le jour de son arrivée à l'hôpital et le jour suivant la malade fait une hémoptysie importante et meurt.

A l'autopsie on trouve au sommet droit une caverne, remplie de masses jaune-brunâtres, mêlées à du sang de consistance demi-dure et sans odeur. Il s'agissait d'une forme bronchique d'une mycose pulmonaire due à l'*Aspergillus Fumigatus* comme l'examen bactériologique l'a démontré.

CONCLUSIONS

1° L'aspergillose pulmonaire primitive est une affection rare.

2° Les caractères cliniques principaux sont : les hémoptysies à répétition, l'évolution extrêmement longue et la conservation indéfinie d'un bon état général.

3° Le diagnostic ne peut être posé sans l'aide du laboratoire (recherche du parasite, ensemencement, réactions humorales).

4° La radiographie au lipiodol montre les dilations bronchiques, si fréquentes dans l'aspergillose.

5° Il faut toujours rechercher par tous les moyens de laboratoire la possibilité de coexistence du bacille de Koch. (Examen direct, examen après homogénéisation et enrichissement, inoculation au cobaye.)

6° Au point de vue anatomo-pathologique, on constate des lésions parenchymateuses alvéolaires et des lésions artérielles thrombosantes dues à la présence et au développement du parasite, lésions aboutissant plus tardivement à la sclérose.

7° L'étude expérimentale montre chez l'animal des lésions assez différentes des lésions humaines. On peut relever au sein des parenchymes l'existence fréquente de formes actinomycosiques.

L'existence d'une toxine, quoique probable, n'est pas absolument démontrée.

8° Le liquide de culture de l'*Aspergillus Fumigatus* paraît avoir une certaine action sur la tuberculine et sur la morphologie du bacille de Koch.

9° Il n'y a pas de traitement spécifiquement efficace dans l'aspergillose pulmonaire. L'iode, sous ses différentes formes, est le traitement classique. On pourra tenter la vaccination, l'arsenic, le bleu de méthylène et les méthodes antigéniques préconisées par Nicaud.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY

Vu : Le Président de la Thèse,
J. BESANÇON

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARKLE et HINDS. — Pneumomycosis. (Pathol. Soc. of London, 9 mai 1896.)
- BERNTON. — Asthma due to mold *Aspergillus F.* (J.A.M.A. 95. 189-91, Juillet 1930.)
- BERGMANN-HENSCHEN. — Zur Kasuistik der Lungenaspergillose. Beiträge z. Klin. d. Tuberk. 73; 467-434, 1930.)
- BETHUME-MOFFATL. — Experimental pulmonary aspergillosis with *Aspergillus Niger* superimposition of this fungus on primary pulmonary tuberculosis. (J. Thoracic. Surg. 86-98. Octobre 1933.)
- BEZANÇON. — Précis de Pathol. méd. tome I, p. 517.
- BLOCHWITZ. — Vergleichende Physiologie der Gattung *Aspergillus* (Myc. Centralb. 1913, n° 20-22.)
- BODIN et GAUTIER. — Note sur une toxine produite par l'*Aspergillus Fumigatus*. (Ann. Inst. Pasteur, t. XXV, p. 209, 1906.)
- BOYCE. — Remarques sur un cas de pneumomycose aspergillaire. The Journal of Pathol. and Bakt. Londres, oct. 1892.)
- BRUMPT. — Précis de Parasitologie.
- CARBONE et CANONICI. — La technique de l'agglutination des spores d'*Aspergillus*. (Soc. Internaz. di microbiol., Boll. d. sez., ital. Janv. 1933. 2021.)
- CAUNAVO. — Mycoses pulmonaires à syndromes pseudo-tuberculeux. (Rep. Med. 23. XII. 1934, p. 962.)
- CENI et BESTA. — Über die Toxine von *Aspergillus F.* und *Asp. flavescens* und deren Beziehungen zur Pellagra. (Centrbl. für allg. Pathol. u. path. Anat., t. XIII, n° 23. Déc. 1927.)
- CHANTEMESSE. — Sur une tuberculose mycosique. (Internat. med. Congr. 1890.)

- COHNHEIM. — Zwei Fälle von Pneumomycosis der Lungen. (Virch. Arch. t. XIII, 1865, p. 157.)
- COPPEN-JONES. — Über einen neuen, bei Tuberkulose häufigen Fadenpilz. (Centrbl. für Bakt u. Parasitenkunde, t. XIII, 1893.)
- CORPACI. — Reazioni immunitarie nelle aspergillosi. (Boll. d. Ist. sieroterap. milanese. 1925.)
- DE MAGALHAES. — A propos des mycoses. (Revue de Med. et d'Hygiène tropic., 23 déc. 1922.)
- DENET-KRAVITZ. — Un cas d'Aspergilliose pulmonaire. (Le Scalpel n° 13, mars 1928.)
- DIEULAFOY-CHANTEMESSE et WIDAL. — Une pseudo-tuberculose mycosique. (Inter. méd. congr. 1890.)
- DUSCH-PAGENSTECHER. — Fall von Pneumomycosis. (Virch. Arch. t. XI. 1857.)
- FALKENHEIM. — Ein Fall von Aspergillusmykose der menschlichen Lunge. (Berliner klin. Wochenschr. 1882, N° 49.)
- FRANKE. — Ueber einige Fälle von Pseudotuberculosis aspergillina. (Beitr. z. Klin. d. Tuberk. Berlin. 601-604, 1926.)
- FREYD. — Sur un cas d'aspergilliose pulmonaire guéri par l'iode. (Polska Gazeta Lekarska 7, janv. 1928.)
- FRIEDREICH. — Fall von Pneumomycosis aspergillina (Virch. Arch. t. 10. 1856. p. 510.)
- GAUCHER et SERGENT. — Un cas de tuberculose aspergillaire simple chez un gaveur de pigeons. (Soc. méd. des Hôp. 6 juillet 1894.)
- GOUGEROT. — Nouvelles mycoses (Revue générale de Clin. et Thérap. Paris, 1913.)
- GONZARTCHIK-GLARNER. — Etude biologique d'une souche d'Aspergillus F. isolée des crachats d'un malade. (Soc. Biol. oct. 1931 p. 374.)
- GRANDSIRE. — Contribution à l'étude clinique de l'aspergilliose pulmonaire primitive. (Thèse de Paris 1926, Jouve, édit.)
- HANSEN. — Aspergillus asthma (Verhandlung. d. deutsch. Gesellschaft f. inn. Med. Kong. 40 p. 204, 206, 1928.)

- KAMPMETER-BLACK. — Pulmonary aspergillosis im association with bronchial carcinoma. (AM. Rev. Tuberc. 30 sept. 1934.)
- KOHN. — Ein Fall von Pneumomycosis aspergillina. (Deutsch. med. Wochensch. 1893, N° 50.)
- KOTTLIAR. — Contribution à l'étude de la pseudo-tuberculose aspergillaire. (Ann. Inst. Pasteur. 1894. p. 479.)
- LAEDERICH. — Aspergillose. (In Nouveau Traité de Médecine, Roger Widal Teissier, Fasc. IV. Paris, p. 437.)
- LANG-GRUBAUER. — Ueber Mucor-und Aspergillusmykose der Lunge. (Virch. Arch. p. 480. 1923.)
- LAPHAM M. E. — Aspergillosis of Lungs and its association with tuberculosis. (M. Womans' Journ. 34. janv. 1927.)
- LESAGE. — Contribution à l'étude des mycoses dans les voies respiratoires. Rôle du régime hygrometrique dans la genèse de ces mycoses. (Arch. gle Parasit. Paris 1904.)
- LETULLE et PRÉVOST. — Diagnostiques du laboratoire. (Traité de Path. méd. Sergent-Ribadeau-Dumas et Babonneix, p. 495.)
- LICHTHEIM. — Ueber pathogene Schimmelpilze. (Berl. Klin. Wochensch. 1882. p. 147.)
- LOPEZ. — Aspergillosis primitiva de las primeras vias respiratorias, (Cron. déd. Lima, 1924.)
- LUCET. — De l'Aspergillus Fumigatus. (Ch. Mendel, Paris, 1897.
- MACAINE et NICAUD. — Aspergillose primitive du poumon avec artérite pulmonaire oblitérante. (Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. 5 févr. 1926.)
- L'aspergillose pulmonaire primitive. (Presse Méd. 31 mars 1926.)
- Recherches sur la sporoagglutination dans l'aspergillose pulmonaire. (Soc. de Biol. 19 févr. 1927.)
- Les lésions dans l'aspergillose pulmonaire. (Soc. Anat. 3 mars 1927.)
- Recherches sur les réactions antigéniques dans l'aspergillose. (Soc. de Biol. 19 févr. 1927.)

- Les réactions humérales dans l'aspergillose pulmonaire. Recherche sur la sporoagglutination, sur la réaction de fixation et sur les réactions antigéniques aspergillaires. Intradermoreaction et réaction antigénique locale. (Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris, 8 juillet 1927.)
- Aspergillose pulmonaire cliniquement primitive. Recherches expérimentales. (Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris, 14 juillet 1927, p. 1130.)
- Les réactions humérales dans l'aspergillose pulmonaire. (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. 21 juillet 1927, p. 1109.)
- Aspergillose pulmonaire cliniquement primitive. (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. 19 juillet 1927.)
- Les lésions expérimentales de l'aspergillose.
Les formes actinomycosiques de l'*Aspergillus Fumigatus* et leur similitude avec les mêmes formes d'origine mycosique ou bactérienne. Comparaison des lésions expérimentales et des lésions pulmonaires humaines. (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. 29 mars 1928.)
- MARTINS. — Aspergilloses pulmonaires et *Aspergillus Fumigatus*. (Soc. de Biol. 18 sept. 1928.)
- MIERES. — Caso de seudotuberculosis pulmonar causada por el *Aspergillus Fumigatus*. (Semana Méd. Buenos-Aires. fév. 1925.)
- NANTA et SENDRAIL. — Reproduction expérimentale des incrustations sidérosiques observées dans les nodules Gandy-Gamma. (Soc. de Biol. janv. 1933, p. 118.)
- NICAUD P. — Les réactions humérales dans l'aspergillose pulmonaire. (Presse Médicale, 7 déc. 1927.)
- L'aspergillose pulmonaire. Arch. Médico-Chirurgicales de l'appareil respir. tome II, N° 3, 1927.
- Aspergillose pulmonaire, vol in-8° avec figures en couleurs. Doin, édit. 1928.
- L'aspergillose pulmonaire. (Paris Médical, 18 févr. 1928.)
- Etude des réactions humérales dans l'aspergillose. (Paris Médical, 1^{er} juin 1929.)
- Mycoses pulmonaires, Presse méd. N° 97, 4 déc. 1926.
- Mycoses pulmonaires, Presse thermique et climatique, janv.-févr. 1928.
- Mycoses pulmonaires, Expansion scientifique française, 1928.
- Les lésions expérimentales dans l'aspergillose, C. R. Soc. de Biologie, nov. 1928.
- Les formes actinomycosiques de l'*Aspergillus Fumigatus*. C. R. Soc. de Biol., 17 nov. 1928.

- OSLER. — *Aspergillus* from the Lung. (Transact. of the Path. Soc. of Philadelphia, 1887, tome XII.)
- OTTENSOOSER. — *Aspergilluseiweiss* als Antigene. (Ztschr. für Immunitäts forschungen u. experimentelle Ther. Iena 1925, mars.)
- PASTEUR, VALLÉRY, RADOT et GIROUD. — Sporomycose des pelleteurs de grains. (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. nov. 1928.)
- PEUTZ. — L'aspergillose primitive du poumon. (Nederlandsch Tijdschrift for Geneesk. N° 5 janv. 1932.)
- PIEROY NANTA. — Aspergillose exp. chez les lapins. Soc. Biol. juin 1927.)
- PLAUT GRUTZ. — Die Hyphenpilze oder Eumyceten. (Handbuch der pathol. Micro organismen, 1928.)
- PODAK. — Zur Kenntnis der *Aspergillus*mykosen in menschlichen. Respirationsapparat Virch. Arch. t. 139, p. 260, 1895.)
- POPOFF. — Ein Fall von Mykosis *aspergillina* nebst einigen Bemerkungen über ähnliche Erkrankungen der Respirationswege (Varsovie, 1887. Baumgartens Jahresbuch III 316.)
- POTAIN. — Un cas de tuberculose aspergillaire. (Union méd. 1891, p. 449.)
- RAETHER. — Ueber Pneumomycosis *aspergillina*. (Thèse de Leipzig, 1912.)
- RENON. — Recherches cliniques expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. (Thèse de Paris, 1893.)
- Deux cas familiaux de tuberculose aspergillaire simple chez des peigneurs de cheveux. (Gaz. hebdomadaire de Méd. et de Chir. 16 nov. 1896.)
- Aspergillose pulmonaire et tuberculose aspergillaire. (Journal des Praticiens, 10 I. 1896.)
- Etude sur l'aspergillose chez les animaux et chez l'homme, Paris 1897.)
- RENON et DUVILLERS. — Bronchite membraneuse chronique aspergillaire primitive. (Presse Médicale, 1899.)
- RENON et SERGENT. — Lésions pulmonaires chez un gaveur de pigeons. (Soc. de Biol. 27 avril 1896.)

- SARTORY et BAILLY. — Influence de l'agitation et du sulfate de Thorium sur l'*Aspergillus* F. (Soc. de Biol. Paris, 1922. 9 juin.)
- SARTORY (A.) SARTORY (R.) et MEYER. — Au sujet de la virulence de l'*Aspergillus Fumigatus* Fresenius. (Bulletin de l'Académie de Méd. 8 févr. 1927.)
- Radium et *Aspergillus* F. (Soc. de Biol. 14 janv. 1927, p. 227.)
- Contribution à l'étude biologique de l'*aspergillus* F. issu de souches sexuées et asexuées. (Soc. de Biol. 13 janv. 1928.)
- SAXER. — Pneumomycosis aspergillina. Jena 1900.)
- SCHNEIDER. — Aspergillose primaire des poumons. (The Amer. Review of Tuberk. XXIII 1930, p. 267.)
- SEGA. — Contributo allo studio dei rapporti tra aspergillosi e tubercolosi. (Arch. di Pat. e Clin. Méd. nov. 1931.)
- SERGET, RIBADEAU DUMAS et BABONNEIX. — Traité de Pathol. méd. et de ther. appl. p. 505.)
- SICA. — Broncho-pneumomycosi aspergillina. (Riforma méd. 43, sept. 1927.)
- SIMON. — L'iode dans le traitement de la Tuberculose et des mycoses. (Monde médical 1925.)
- SION et ALEXANDRESCU. — Sur la toxicité d'un type d'*Aspergillus Fumigatus* isolé du maïs avarié. (Soc. de Biol. 30 janv. 1908, p. 288.)
- SMITH. — Case of aspergillosis pulmonary. (J. Tennessee M. A. 27, oct. 1934.)
- STEELE. — A case of infection with *Aspergillus versicolor*. Boston M. et S. J. 1926.)
- TRAMONTANO. — Le lesioni provocate nel peritoneo e nel parenchima pulmonare con la iniezione sperimentale di un *Aspergillus* F. parlogeno per l'uomo. (Gazz. internaz. di med. Napoli, 1921, p. 159.)
- VAUDREMER. — Action de l'extrait d'*Aspergillus Fumigatus* sur la tuberculine. (Soc. Biol. 23 nov. 1912.)
- Nouvelles recherches sur le développement du bacille tuberculeux. (Gazette des Hôp. N° 12, 9 févr. 1927, p. 189.)
- VIRCHOW. — Beiträge zur Lehre von den bei Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. (Virch. Arch. t. IX. 1856, p. 557.)

- VOSKRESENSKIY. — Case of pulmonary aspergillosis mycotic broncho-pneumonia. (Sovetsk. Klin. 16. 246-250, 1931.)
- WHAL et ERICKSON. — Primary pulmonary aspergillosis. (J. M. A. Georgia. Aug. 1928.)
- WEICHSELBAUM. — Eine Beobachtung von Pneumomycosis aspergillina (Wiener Méd. Wochenschr. 1878.)
- WEIDMAN. — Radiate formation due to hyphomycete (*Aspergillus*) as seen in pulmonary granulomatosis of capybara (*Hydrochoerus hydrochoerus*) nature of fungus incrustments in général. (Arch. Path.: 725- 740; May. 1932.)
- WEIL-CHEVALLIER. — L'extension des aspergilloses internes. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1927, p. 1359.)

Imprimerie spéciale de la LIBRAIRIE PICART



